

*Cited Reference 1***PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 06-296860

(43)Date of publication of application : 25.10.1994

(51)Int.Cl.

B01J 20/26  
A61M 1/36

(21)Application number : 05-114270 (71)Applicant : ASAHI MEDICAL CO LTD

(22)Date of filing : 19.04.1993 (72)Inventor : YOSHIDA HAJIME  
INAMA NORIO**(54) POROUS SUPPORT AND ADSORPTION MATERIAL****(57)Abstract:****PURPOSE:** To provide a porous support for an adsorption material which allows an easy attachment of ligands and has an outstanding adsorption capability.**CONSTITUTION:** The object porous support consists of a solid fibrous film-like porous substance support which is composed of an organic high-molecular material having fine pores with an average pore diameter of 0.01-10 $\mu$ m, a total surface area of 3-500m<sup>2</sup>/g, and a pore diameter of 0.01-10 $\mu$ m. The volume of these fine pores is equivalent to, at least, 40% of the total fine pore volume.**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision  
of rejection][Kind of final disposal of application  
other than the examiner's decision of  
rejection or application converted  
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's  
decision of rejection][Date of requesting appeal against  
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Cited Reference 1

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-296860

(43)公開日 平成6年(1994)10月25日

(51)Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
B 0 1 J 20/28		H 7202-4G		
A 6 1 M 1/36	3 3 3	9052-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2 FD (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平5-114270

(22)出願日 平成5年(1993)4月19日

(71)出願人 000118806

旭メディカル株式会社

東京都千代田区内幸町1丁目1番1号

(72)発明者 吉田 一

大分県大分市大字里2820番地 旭メディカル株式会社内

(72)発明者 稲藤 徳生

大分県大分市大字里2820番地 旭メディカル株式会社内

(74)代理人 弁理士 佐々木 俊哲

(54)【発明の名称】 多孔質支持体と吸着材

(57)【要約】

【目的】 リガンドの付着が容易で、且つ吸着能力が優れた吸着材用の多孔質支持体を提供する。

【構成】 平均孔径が0.01 $\mu$ m以上10 $\mu$ m以下の細孔を有し、全表面積3m<sup>2</sup>/g以上500m<sup>2</sup>/g以下、孔径0.01 $\mu$ m以上10 $\mu$ m以下の細孔の容積が全細孔容積の40%以上を有する有機高分子材料からなる中実繊維膜状多孔質支持体。

(2)

特開平6-296860

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 平均孔径が $0.01\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下の細孔を有し、全表面積 $3\text{m}^2/\text{g}$ 以上 $500\text{m}^2/\text{g}$ 以下、孔径 $0.01\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下の細孔の容積が全細孔容積の40%以上を有する有機高分子材料からなる中実繊維膜状多孔質支持体。

【請求項2】 平均孔径が $0.01\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下の細孔を有し、全表面積 $3\text{m}^2/\text{g}$ 以上 $500\text{m}^2/\text{g}$ 以下、孔径 $0.01\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下の細孔の容積が全細孔容積の40%以上を有する有機高分子材料からなる中実繊維膜状多孔質支持体の表面上に、リガンドを不溶化してなる吸着材。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 溶液、特に体液中の成分を吸着するために吸着材が用いられている。本発明は、この吸着材に有用な中実繊維膜状の多孔質支持体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 溶液中に溶解した物質を吸着するために、該物質と親和性のある分子を、多孔質の支持体表面に不溶化した吸着材が、医療、工業等の分野や、分析などの基礎研究の分野で広く利用されている。この多孔質支持体には、セルロースやデキストラン、キトサン、ステレン・ジビニルベンゼンなどの素材からなる球状あるいはビーズ状の多孔質支持体が多く利用されている。特に医学の分野では、病因物質等の疾患関連物質と選択的に結合する分子、即ちリガンドを多孔質の支持体表面に不溶化してなる吸着材を用いて、体外に取り出した患者の血液或いは血漿等の体液を吸着材と接触させ、血液中の疾患関連物質を吸着除去した後再度患者に戻す治療法、例えば体外循環治療等で利用されている。例えば、セルロース製のビーズ状多孔質支持体にデキストラン硫酸を共有結合したもの、ポリビニルアルコール製のビーズ状多孔質支持体にトリプトファンを共有結合したもの等である。

【0003】 これらビーズ状の多孔質支持体は細密充填が難しく、プライミングがリウムが大きいなどの問題点があった。この問題点を解決する目的で、繊維状の多孔質吸着材が知られている（特開昭60-246765）。該発明に示された繊維状の多孔質吸着材は、上記ビーズ状支持体を用いた吸着材の問題点を解決したものであったが、本発明者らの研究によると支持体としての機能が不十分であり、吸着材として満足に用いられるものではなかった。吸着材単位容積当たりの被吸着物質の吸着量、即ち吸着性能は多孔質支持体が被吸着物質の接触・吸着可能な表面積を如何に多く有しているかによって決まる。該表面積は吸着材担体の外部表面積と内部表面積の和であるが、従来ビーズ状担体では内部表面積を大きくする目的で孔径を大きくする、或いは孔数を増やすなどが成されているが、ビーズ状担体で得られる孔は

2

本発明とは異なり実質的には貫通せず、表面から内部にいくにつれ小さくなるので孔内に吸着した被吸着物質によって封鎖され、それ以上の被吸着物質を含む体液は流入できない或いは、内部に入り込む被吸着物質を含む体液は拡散によるもので限度がある、等の問題点があった。また、外部表面積を大きくする目的でビーズ状担体の粒子径を小さくすると通液抵抗が大となり、さらには粒子がカラム外へ流出する恐れもあり危険である。つまり有効に使うことができる表面積の増大には限度があった。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 そこで特開昭60-246765の繊維状の多孔質吸着材よりも更に優れた中実繊維膜状の吸着材を得るべく、特に吸着材の多孔質支持体について鋭意研究した結果本発明を成すに至った。本発明者らの研究によると特開昭60-246765の繊維状の多孔質体均一な貫通孔をもつ中実繊維膜を使うと孔内へも被吸着物質を含む体液は自由に出入りし内部孔面積を有効に活用でき、同時に通液抵抗もなく操作出来るという事を見出した。また、中実繊維膜はリガンドを付けるにも適した材料である。即ち、本発明の目的は、リガンドの付着が容易で、かつ吸着能力が優れた吸着材用の多孔質支持体を提供するにある。

## 【0005】 本発明の要旨は下記のとおりのものである。

平均孔径が $0.01\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下の細孔を有し、全表面積 $3\text{m}^2/\text{g}$ 以上 $500\text{m}^2/\text{g}$ 以下、孔径 $0.01\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下の細孔の容積が全細孔容積の40%以上を有する有機高分子材料からなる中実繊維膜状多孔質支持体。平均孔径が $0.01\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下の細孔を有し、全表面積 $3\text{m}^2/\text{g}$ 以上 $500\text{m}^2/\text{g}$ 以下、孔径 $0.01\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下の細孔の容積が全細孔容積の40%以上を有する有機高分子材料からなる中実繊維膜状多孔質支持体の表面上に、リガンドを不溶化してなる吸着材。以下に、本発明を項目別に説明する。

## 【0006】 内部表面積の定義

多孔質担体内の全孔の表面積の総和を言う。

## 【0007】 孔径

中実繊維膜状多孔質支持体の細孔径と細孔容積は水銀圧入法により水銀圧曲線から得られる。ここで言う細孔は、できるだけ実用時に近い状態での値であることが良く、吸着材としての使用形態時の値をいう。又、水銀圧入法での測定時の乾燥処理によって形状が変わる場合は、中実繊維膜状多孔質支持体径の変化を測定し、表面積は中実繊維膜状多孔質支持体径の変化率の2乗、細孔容積は中実繊維膜状多孔質支持体径の3乗倍して補正することとした。即ち中実繊維膜状多孔質支持体径が $1/X$ 倍となった時、表面積は $1/X^2$ 倍、細孔容積は $1/X^3$ 倍となったとする。中実繊維膜状多孔質支持体の平均孔径は、細孔を円筒形であると仮定して全細孔体積を

(3)

特開平6-296860

3

細孔全表面積によって割り算することによって求められる。この平均孔径は、 $0.01\mu\text{m}$ 未満では被吸着物質が中実繊維膜状多孔質支持体の内部にまで十分に侵入せず、十分な吸着能力が得られず、又 $10\mu\text{m}$ を超えると、強度が下がって変形し易くなる危険性が増加し、又、全表面積が小さくなりやはり十分な吸着能力は得られず、実用上好ましくない。好ましい平均孔径は $0.01\mu\text{m}$ 以上で且つ $10\mu\text{m}$ 以下である。 $0.05\mu\text{m}$ 以上であることがより好ましく、特に $0.1\mu\text{m}$ 以上であることが最も好ましい。更に $2\mu\text{m}$ 以下であることがより好ましく、特に $1\mu\text{m}$ 以下であることが最も好ましい。

#### 【0008】孔形状

細孔は円形、楕円形、短冊形、星形、多角形、不定形、その他いずれの形状であっても良いが、円形、楕円形、短冊形であることが、支持体内部への被吸着物質の進入のしやすさの点でより好ましい。この中で特に短冊形が最も好ましい。更に、いずれの細孔形状であっても貫通孔であることが、リガンドを支持体内部にまで均一に不溶化でき、しかも被吸着物質が吸着材内部にまで容易に進入できるため、非常に好ましい。

#### 【0009】孔径分布

孔径は、本発明の中実繊維膜状多孔質支持体では繊維表面から中心部までより均質な孔を得られて、内部まで有効に吸着に利用し易いため、ビーズ状多孔質支持体と異なりブロードな孔径分布にして内部まで有効に利用しようとする試みは特に重要でない。中実繊維膜状多孔質支持体ではシャープな孔径分布にすることが、有効表面積を吸着材単位容積当たりより多く確保できるためより好ましい。このため $0.01\mu\text{m}$ 以上 $10\mu\text{m}$ 以下の孔径の容積が全細孔容積の40%以上であることが好ましく、70%以上の時より好ましい。更には $0.05\mu\text{m}$ 以上 $5\mu\text{m}$ 以下の孔径の容積が全容積の40%以上であることがより好ましい。70%以上の時更に好ましく、特に80%という非常にシャープな分布であることが最も好ましい。

#### 【0010】全表面積

本発明の中実繊維膜状多孔質支持体の乾燥重量に対する全表面積は、特に $1\text{m}^2/\text{g}$ 以上であることが好ましく、より好ましくは $5\text{m}^2/\text{g}$ 以上であり、更に好ましくは $10\text{m}^2/\text{g}$ 以上である。全表面積は大きければ大きいほど吸着能力は高くなるのは自明であるが、体外循環治療用の吸着材の多孔質支持体とし用いる場合は、全表面積が大きくなり過ぎると吸着目的物質以外の物質の非特異吸着も又増加する危険性が高くなる。特に血液や体液に対して使用する場合は共存する有用な微量蛋白質も多く、これらの非特異吸着量が増加することは好ましくない。よって $500\text{m}^2/\text{g}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは $300\text{m}^2/\text{g}$ 以下であり、最も好ましくは $150\text{m}^2/\text{g}$ 以下である。

4

#### 【0011】孔径、孔径分布、表面積の測定方法

細孔径及び細孔分布は水銀圧入法により、水銀圧入曲線によって求めることが出来る。また表面積は窒素などのガスを用いて、その吸着量より求める事も出来るが、(BET法)細孔分布と対比した表面積が得られるため、細孔径と同様に水銀圧入法によって求める事が好ましい。具体的な孔径、孔径分布、表面積の測定は、水銀ポロシメーター(島津製作所製、マイクロメリティックス・ポアサイズ9320)を用いて測定できる。測定結果はポアプロットシステム(島津製作所社製、9320-PC2(V1.0))にて分析し、孔径、孔径分布、表面積を求めることが出来る。この時水銀の圧力範囲は $1\sim 30,000\text{psia}$ とした。

#### 【0012】細孔容積

中実繊維膜状多孔質支持体の全細孔容積は、中実繊維膜状多孔質支持体の乾燥重量あたりの細孔容積の総量で示すと、 $0.1\text{ml}/\text{g}$ 以上で且つ $50\text{ml}/\text{g}$ 以下であることが好ましい。全細孔容積が $0.1\text{ml}/\text{g}$ 未満では、実用上有効に働く表面積が少なくなってしまうため十分な吸着能力が得られない。又全細孔容積が $50\text{ml}/\text{g}$ を超えると中実繊維膜状多孔質支持体の強度が低くなり、使用上好ましくない。更に中実繊維膜状多孔質支持体の全細孔容積のより好ましい範囲を示すと、 $0.5\text{ml}/\text{g}$ 以上 $30\text{ml}/\text{g}$ 以下であり、より好ましくは $1\text{ml}/\text{g}$ 以上 $10\text{ml}/\text{g}$ 以下である。

#### 【0013】中実繊維膜状多孔質支持体の定義

本発明でいう中実繊維膜状多孔質支持体とは、目的とする物質と親和性のある分子、即ちリガンドを表面に不溶化することによって吸着材とするための、表面に開孔した多くの細孔を有する多孔質支持体であって、太さに対して長手方向の長さが十分に長い、糸状或いは繊維状のものをいい、断面の形状が円、楕円、多角形状、星形等いずれの形状であっても良い。更に断面中央部に、長手方向に沿って実質的に同一形状で貫通した孔を有さない。ここで言う断面中央部に、長手方向に沿って実質的に同一形状で貫通した孔とは、中空糸膜が有する、例えば紡糸時に連続的に形成される、中空糸外部と膜で隔てられた内部空間等を指し、細孔の連続によって不規則に形成されたものをいわない。

【0014】中実繊維膜状多孔質支持体の長さ、太さ  
中実繊維膜状多孔質支持体の長手方向の長さは、太さ、即ち径に対して実質的に長ければ良く特に規定は不要であるが、取扱い性の点で $50\text{mm}$ 以上であることが好ましい。径は、細過ぎると中実繊維膜状多孔質支持体が切れ易く取扱い性が悪くなり、太過ぎるとおそらく被吸着物質が中実繊維膜状多孔質支持体内部に浸入しにくくなるために吸着能力が低くなってしまうため、断面積を円に換算した時の直径で $1\mu\text{m}$ 以上 $10\text{mm}$ 以下が好ましく、 $10\mu\text{m}$ 以上 $1\text{mm}$ 以下が更に好ましい。特により好ましくは $50\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下である。

(4)

特開平6-296860

5

5

## 【0015】材料

中実繊維膜状多孔質支持体には、支持体自体の安定性に優れ、溶出物がなく、乾燥・潤潤状態間の形状変化も少なく、支持体表面へのリガンド固定が容易且つ効率良く行なえるため、有機合成高分子材料であることが好ましい。具体的材料としてはナイロン6、ナイロン66などのナイロン樹脂、ポリアセタール樹脂、ポリカーボネート樹脂、変性ポリフェニレンオキシド樹脂、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレート、ポリフェニレンスルファイド、ジアルキルフタレート、ポリイミド、ポリアミドイミド、ポリメチルペンテン、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアクリレート、ポリエーテルエステルケトン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、フェノール、エポキシ、ポリウレタン、ポリビニルアセタール、ビスコール、ABS、エチレンビニルアルコール、ゴムユリア樹脂、セルロース、セルロースアセテート、ポリメチルメタアクリレート等のいずれか或いはこれらを含む共重合体が挙げられ、特にリガンドの不溶化や滅菌操作時の安定性の点より合成高分子材料である事が好ましい。これらの中で中実繊維膜状への成型のしやすさや好ましい細孔の形成が容易であること、更には柔軟性の点より、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン、ポリスルホン、ポリメチルメタアクリレート、セルロースを成分として含む高分子材料がより好ましく、特にポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン系の高分子材料が、短冊状の貫通孔が得られ最も好ましい。

## 【0016】製造方法1

中実繊維膜状多孔質支持体の製造には、特有の温度で分解して窒素ガス、炭酸ガス等を生じる有機、或いは無機発泡剤を用いる発泡剤分解法、蒸発型溶剤を原料段階で添加混合し、合成時に溶剤を気散発泡させる溶剤気散法、常態でガス状の発泡剤を機械的に混合気泡させる気体混入法、重合過程で発生するガスを利用する化学反応法、可溶性物質を高分子材料中に分散させた後に溶出する溶出法、粉末を熔融温度以下の焼結作用で粒子を互いに結合させる焼結法、湿式相転換法、溶融相分離法、溶融紡糸延伸開孔法などを用いることができる。この中で好ましい繊維径の支持体を得やすいことより、湿式相転換法、溶融相分離法、溶融紡糸延伸開孔法が好ましく、特に繊維状の形状を容易に得られること、高分子材料に溶剤その他の添加物を用いないため残留溶剤などの問題がないことより、結晶性高分子を溶融紡糸して繊維状に成形した後、冷延伸により結晶ラメラ間を開裂させ、更に熱延伸により孔径を拡大させて得られるスタックドラメラとマイクロフィブリルとからなる多孔質構造を形成させる延伸開孔法が特に好ましい。細孔がスタックドラメラとマイクロフィブリルとからなる多孔質構造の時、多孔質構造内への溶液の流れ抵抗が少なく、よって繊維状多

孔質支持体内部へのリガンド固定が内部まで均質に行え、吸着材として内部まで有効に使用できるため特に好ましい。

## 【0017】製造方法2

本発明の多孔質支持体の製造例を、ポリエチレン材料を例にとって示す。高密度ポリエチレン（密度0.8以上、メルトインデックス値4以上7以下）を紡口径5mm以上50mm以下の例えば円形の紡口を用いて、紡口温度130℃以上200℃以下、ポリエチレン吐出量2g/分以上30g/分以下、巻き取り速度50m/分以上1,000m/分以下で溶融紡糸する。この時の巻き取り時の張力は0.5gf以上50gf以下である。得られたポリエチレン糸を80℃以下の温度で1.1倍以上3.0倍以下に冷延伸し、次に100℃以上の温度で1.2倍以上10倍以下に熱延伸して延伸開孔する事で、中実繊維膜状多孔質構造のポリエチレン製の多孔質支持体を得られる。総延伸倍率は1.5倍以上20倍以下である。

## 【0018】リガンドの種類

中実繊維膜状多孔質支持体は、その表面に吸着目的物質との親和性を有する物質、即ちリガンドを不溶化して使用できる。リガンドには吸着目的物質に対して親和性を有する公知の合成物や、天然物質を使用できる。例えば抗低密度リポ蛋白質抗体、トリプトファン、アセチルコリンセセプター由来ポリペプチド、フェニルアラニン、シビレエイ由来ポリペプチド、血液型（A型、B型）抗原、プロテインA、トリメチルアンモニウム基、ジメチルアンモニウム基、アスパルテーム、ポリミキシンB、抗免疫グロブリン抗体、抗CD8抗体や抗CD4抗体等の抗白血球分化抗原抗体、抗癌殺死因子抗体等の抗サイトカイン抗体、抗エンドキシン抗体、一本鎖或いは二本鎖DNA等である。更にこれらの内、2種以上のリガンドが不溶化されていても良い。これらのリガンドの分子量はいずれの分子量のものであっても良いが、実用性の点より1,000,000以下が利用しやすい。

## 【0019】リガンドの固定方法

リガンドを中実繊維膜状多孔質支持体に不溶化する方法には、リガンドを溶解した液中に浸漬、或いは該液を噴霧することによってコーティングする方法、化学的に或いは放射線や電子線を用いてのグラフト法によって中実繊維膜状多孔質支持体表面に共有結合する方法、或いは化学的方法により中実繊維膜状多孔質支持体表面の官能基を介して共有結合する方法などがある。この中でグラフト法、官能基を介しての共有結合法が使用時のリガンド溶出の危険性がなく、好ましい。中実繊維膜状多孔質支持体に官能基を得る方法の1例としてはハロゲン化シアン法、エピクロルヒドリン法、エビブROMヒドリン法、ビスエポキシド法、プロモアセチルプロミド法、トレシクロライド法、プロモアセトアミド法等が知られている。具体的にはアミノ基、カルボキシル基、ヒドロ

(5)

特開平6-296860

7

キシル基、チオール基、酸無水物基、サクシニルイミド基、塩基基、アルデヒド基、アミド基、エポキシ基、トレシル基などがあげられる。この中で加熱滅菌時の安定性よりエピクロロヒドリン法やエピプロムヒドリン法で誘導されるエポキシ基が特に好ましい例としてあげられる。

#### 【0020】リガンドの固定量

導入するリガンドの量は特に規定は不要であるが、少なすぎると吸着能力が低く、多過ぎると使用時にリガンドが遊離する危険性が生じるため、中実繊維膜状多孔質支持体の細孔容積を含む容積当たり  $1 \text{ ng/ml}$  以上  $100 \text{ mg/ml}$  以下であることが良い。更に、あえてより好ましい範囲としては  $1 \mu\text{g/ml}$  以上  $100 \mu\text{g/ml}$  以下があげられる。

#### 【0021】用途

中実繊維膜状多孔質支持体の用途としては水或いは有機溶剤中の溶解物の吸着が有り、特に血液などの体液中の蛋白質、糖、核酸、ホルモン、脂質、サイトカイン等の吸着剤用支持体として適する。最も好ましくは、臨床における体外循環治療用選択的或いは特異的吸着材の支持体として使用できる。臨床における体外循環治療用選択的或いは特異的吸着の用途としては、胆汁酸、アミロイド前駆蛋白A、癌壊死因子、ビリルビン、ビリルビン結合アルブミン、エンドトキシン、抗カルジオリピン抗体、抗アセチルコリンレセプター抗体、低密度及び/または極低密度リポ蛋白質、スルファチド付着性蛋白質、活性化補体成分、アミロイド蛋白A、免疫複合体、抗血液型抗体、抗血小板抗体、抗DNA抗体やリウマチ因子等の自己抗体及び/または該自己抗体を生産する免疫B細胞、T細胞、免疫グロブリンL鎖、血液凝固第VII因子、血液凝固第IX因子、 $\beta_2$ ミクログロブリン等があげられる。

#### 【0022】使用方法

中実繊維膜状多孔質支持体にリガンドを不溶化して得られた吸着材は、そのまま或いは短く切断し、或いは綿状にして、容器に充填してカラムとして使用できる。或いは織布、不織布状に加工した上記吸着材を、例えば該織布や不織布を重ねて平板状にしたり円筒状に巻いて容器に充填して、カラムとして使用できる。或いは中実繊維膜状多孔質支持体にリガンドを不溶化して得られた吸着材の一部を接着剤等で容器に固定して使用することもできる。更に2種以上の吸着材が層状に、或いはランダムに共存していても良い。容器は吸着処理される溶液の流入口と流出口とを有し、吸着材が実質的に流出しない構造であれば良い。この時、容器の総内容積に対する吸着材容積の割合は20%以上90%以下の物が好ましく、より好ましい範囲をあえてあげると40%以上80%以下が特に優れている。実際の使用に当たっては血液を直接灌流しても良いし、あらかじめ遠心分離法或いは膜法等によって分離して得た血漿を灌流しても良い。この時

8

血液または血漿は連続的に灌流しても、或いは断続的に灌流しても良い。特に、本発明の繊維状多孔質支持体にリガンドを不溶化して得られた吸着材は、繊維を束状にして該束の両端をウレタンやシリコン接着剤等を用いて束形状を保ち、該容器に固定されている時、血小板の通過性に優れており、血液を直接灌流する目的に好ましく使用できる。この時、束の容器への固定は該接着剤によって成されていても良く、また容器構造を利用した物理的な方法によって固定されていても良い。

#### 【0023】

【発明の効果】本発明の中実繊維膜状多孔質支持体は、有効表面積が増大されているので、表面に多くのリガンドを容易に且つ安定に固定でき、しかも潤滑状態で安定であり、汎用性のある吸着剤用支持体として優れている。

#### 【0024】

【実施例1】高密度ポリエチレン（密度0.968、M<sub>I</sub>値5.5、商品名ハイゼックス2208J）を紡口径35mmの円形紡口を用いて、紡口温度150℃、ポリエチレン吐出量16g/分、紡糸距離5m、紡糸冷却温度20℃、巻き取り張力10gf、巻き取り速度400m/分、で溶融紡糸した。この時のドラフト比は24,000であった。紡糸後115℃で2時間アニール処理した。得られたポリエチレン糸を室温（22℃）にて、1次ローラー速度3.75m/分、2次ローラー速度5m/分で冷延伸した。この時の冷延伸倍率は約1.3倍であった。次に連続して108℃、119℃、122℃の3段階の温度で、それぞれのローラー速度15m/分、19.5m/分、21.8m/分の延伸速度で熱延伸して延伸開孔し、中実繊維膜状多孔質構造のポリエチレン製の多孔質支持体を得た。多孔質支持体の総延伸倍率は5.8倍、糸径176μm、巻き取り長15kmであった。多孔質支持体をは水銀圧入法による平均孔径0.20μm、全細孔容積3.6ml/g、空孔率77.8%、全表面積71.03m<sup>2</sup>/g、孔径0.01μm以上10μm以下の細孔の容積は全細孔容積の84%であった。多孔質支持体（長さ12cm、1,000本）に窒素雰囲気下で200kGyの電子線を照射した。照射後直ちに10%のグリニルメタクリレートを溶解したメタノール溶液に浸漬し、40℃、10分間反応させた。重量変化より求めたグラフト率は98.2%であり、大量のエポキシ基を導入できた。このエポキシ基導入多孔質支持体に10%ジエチルアミンを溶解したpH10.0の水溶液中で、ジエチルアミンを反応させて、ジエチルアミノ基を表面に有する吸着材を得た。この吸着時の総イオン交換容量は1g当たり1.8ミリ当量であった。次に吸着材700本（充填率35%）を、内径8mm、長さ10cmのポリカーボネート製の円筒形の容器に、容器の長さ方向に吸着材を並べて挿入し、吸着材両端部を容器と共にウレタンで接着固定し

9

た。この時容器両端はウレタンで密閉された。容器には別に側面に入口と出口を設けておいた。入口と出口は両端のウレタンでふさがれず、且つお互いに最も離れた位置に設けた。以上のようにして吸着器を得た。得られた吸着器に、0.3%の牛アルブミンを含む生理食塩液にビリルビン20mg/dlの濃度に溶解した液16mlを、0.2ml/分で灌流し、吸着器流出液中のビリルビン濃度を測定してビリルビン吸着率を求めた。この時の吸着率は64%であり、非常に優れた吸着性を示した。次に得られた吸着器を用いて血液の直接灌流性について評価した。抗凝固剤としてACD-A1/9容の存在下で健康人血液を採取した。この血液40mlを吸着器に1.2ml/分で灌流し、吸着器流出液中の血小板数を測定したところ、血小板の減少率は12.3%と僅かであった。

## 【0025】

【実施例2】実施例1において、紡糸時のポリエチレン吐出量8g/分、巻き取り張力8.4gf、巻き取り速度500m/分、熱延伸時の温度条件を98℃、104℃、119℃として中実繊維膜状多孔質構造のポリエチレン製の多孔質支持体を得た（総延伸倍率5.8倍、糸径112μm、巻き取り長15km）。多孔質支持体は、水銀圧入法による平均孔径0.11μm、全細孔容積2.7ml/g、全表面積102.3m<sup>2</sup>/g、孔径0.01μm以上10μm以下の細孔の容積は全細孔容積の92%であった。多孔質支持体（長さ10cm、100本）を10%のグリシジルメタクリレートとを溶解したメタノール溶液に浸漬し、窒素雰囲気下で25kGyのγ線を照射した。重量変化より求めたグラフト率は8.3%であった。このエポキシ基導入多孔質支持体に0.1N水酸化ナトリウム水溶液中でフェニルアラニンを反応させて、表面にフェニルアラニンを有する吸着材を得た。フェニルアラニンの固定量は吸着材1ml当たり53μ当量であった。この吸着材100本を1mlのシリンジに充填し、慢性関節リウマチ患者血漿1mlを0.01ml/分で灌流した。灌流前の血漿中の免疫複合体の濃度が25.3μg/mlであったのに対して灌流後の免疫複合体の濃度は10.0μg/ml以下であ

(6)

10

20

30

特開平6-296860

10

り、吸着による免疫複合体の減少率60.0%以上の優れた免疫複合体の吸着能力を示した。

## 【0026】

【実施例3】高密度ポリエチレン（密度0.968、MI値5.5、商品名ハイゼックス2208J）を紡口径10mmの円形紡口を用いて、紡口温度150℃、ポリエチレン吐出量8g/分、紡糸距離5m、紡糸冷却温度23℃、巻き取り張力3gf、巻き取り速度260m/分、で溶融紡糸した。この時のドラフト比は7.000であった。紡糸後115℃で2時間アニール処理した。得られたポリエチレン糸を室温（25℃）にて、1次ローラー速度1.5m/分、2次ローラー速度2m/分で冷延伸した。この時の冷延伸倍率は約1.3倍であった。次に連続して108℃、119℃、122℃の3段階の温度で、それぞれのローラー速度6m/分、7.8m/分、8.7m/分の延伸速度で熱延伸して延伸開孔し、中実繊維膜状多孔質構造のポリエチレン製の多孔質支持体を得た。多孔質支持体の総延伸倍率は5.8倍、糸径162μm、巻き取り長15kmであった。多孔質支持体は水銀圧入法による平均孔径0.36μm、全細孔容積4.8ml/g、空孔率83.0%、全表面積37.3m<sup>2</sup>/g、孔径0.01μm以上10μm以下の細孔の容積は全細孔容積の81%であった。多孔質支持体（長さ10cm、250本）を、ヒドロキシエチルメタクリレートとジエチルアミノエチルメタクリレートとの1.1の共重合体（分子量およそ13,000）3%を溶解した50%エタノール水溶液100ml中に浸漬し、50kGyのγ線を照射し、放射線グラフトした。重量変化より求めたグラフト率は28.3%であった。得られた吸着材を綿状にし、入口と出口を有し、且つそれぞれに吸着材の漏れ防止用のメッシュを備えた内容積1mlのポリカーボネート製容器に充填して吸着器を得た。この吸着器に、ヘパリン2U/mlを含む健康人血漿3mlを、流速0.02ml/分で灌流した。灌流前の血漿中のプレアルブミン濃度が28.7mg/dlであったのに対し、吸着器流出血漿中のプレアルブミン濃度は1.4mg/dlであり、吸着によるプレアルブミンの減少率は95.1%と優れた吸着性を示した。